



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **VMSP-P-0121-09**

Polymorfy vybraných liečiv

Zodpovedný riešiteľ **Ing. Miroslav Veverka, CSc.,**

Príjemca **BEL/NOVAMANN International, s.r.o., Továrenská 14, 811 09 Bratislava**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. BEL/NOVAMANN International, s.r.o., Továrenská 14, 811 09 Bratislava
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 3.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

1. VEVERKA, M., RATKOVSKÁ, VEVERKOVÁ, E., Bel/Novamann International, sro, NOVEL ACID ADDITION SALTS OF Sitagliptin AND FORMULATIONS COMPRISING THE SAME, PP 34-2010
2. VEVERKA, M., RATKOVSKÁ, L., VEVERKOVÁ, E., ZEIDLER, I., Bel/Novamann International, sro, NOVEL ACID ADDITION SALTS OF Tamsulosin AND FORMULATIONS COMPRISING THE SAME, PP 44-2010
3. VEVERKA, M., RATKOVSKÁ, L., VEVERKOVÁ, E., Bachratá, S., Bel/Novamann International, sro, NOVEL ACID ADDITION SALTS OF Galantamin AND FORMULATIONS COMPRISING THE SAME, PP 49-2010, 14.05.2010
4. MIROSLAV VEVERKA, ĽUBICA RATKOVSKÁ, JÁN LOKAJ, EVA VEVERKOVÁ, PETER ŠIMON, Bel/Novamann International, sro, Kryštalická α -forma Imatinib mezylátu s novým habitom a spôsob jeho prípravy, PP 00056-2010, 09.06.2010
5. MIROSLAV VEVERKA, JÁN GALLOVIČ, ĽUBICA RATKOVSKÁ, EVA VEVERKOVÁ, Kokryštály flavonoidov a spôsob ich prípravy a použitia, PP 29-2011, 18.4.20116.
6. MIROSLAV VEVERKA, JÁN GALLOVIČ, EVA VEVERKOVÁ, Bel/Novamann International, sro, Kokryštály metyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-ónu a spôsob ich

prípravy a použitia. PP 51-2011. 09.06.2011

7.MIROSLAV VEVERKA, EVA VEVERKOVÁ, JÁN GALLOVIČ, Bel/Novamann International, sro, Adičné soli imatinibu ich kokryštály, tuhé disperzie a spôsob ich prípravy a použitia, PP 90-2011, 12.9.2011

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Crystal habit modifications of Imatinib Mesylate under various precipitation Conditions. Monatshefte für Chemie, 2011, 1-7, Veverka Miroslav, Šimon Peter, Lokaj Jan, Veverkova Eva,
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Uplatnenie výsledkov projektu

Vypracovali sa metódy analytického hodnotenia a validácia metódy pre prípravu asoximu ktorý je v etape technologického overenia. Vypracovala sa metóda hodnotenia produktu (norma) a charakterizovala doteraz neznáma nečistota liečiva pre odoberateľa firma Vakos TX, a.s., Česká republika. Pre jednu formu asoximu sa vypracovali príslušné podklady pre registračné povolenia štátnych autorít SUKL- Česká republika (potrebné pre otvorenú časť DMF). Pripravila sa stabilizovaná alfa forma liečiva imatinibu s novým habitom.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Pripravila sa séria polymorfov, adičných solí, kokryštálov a hydrátov farmaceutických substancií zo skupiny: galantamín, tamsolusin, imatinib, sitagliptin, asoxim, edaravon. Definovali sa podmienky ich reprodukovateľnej prípravy kryštalizáciou s použitím rôznych rozpúšťadiel a ich zmesí, teplotných režimov, koncentrácií, rýchlosti ohrevu resp. chladenia, miešania a hodnôt pH. Identifikovali a definovali sa podmienky vzniku amorfnej formy. Pre vybrané substancie sa vypracovali a štandardizovali postupy kryštalizácie a opísali kľúčové parametrov pre vznik nových foriem aplikovateľné z technologického hľadiska. Pripravené látky sa charakterizovali FT-IR spektrom, Ramanovým spektrom, teplotou topenia, DSC/TGA a XRPD, elementárnou analýzou, NMR a obsahom vody resp. rozpúšťadla. Čistota nových produktov bola sledovaná HPLC resp. metódou chirálnej HPLC a porovnávala so stanovením špecifickej otáčavosti. Vypracovali sa stereošpecifické analytické metódy na identifikáciu a stanovenie čistoty vybraných chirálnych liečiv. Pripravila a charakterizovala sa kryštalická α -formu Imatinib mezylátu s novým habitom. Vypracoval sa jednoduchý a reprodukovateľný proces jeho prípravy. Doplnili sa poznatky o pevnej fázy imatinib mezylátu prípravou a štúdiom série jeho kokryštálov. Pripravila sa stabilizovaná alfa forma imatinibu, výsledky predbežných stabilitných a predformulačných štúdií vybraných foriem najmä s nutraceutikami sú veľmi perspektívne. Uskutočnili sa experimenty študujúce stabilitu nových foriem substancií liečiv meraním sorpcie vlhkosti a kvantifikovanie kľúčových fyzikálnochemických parametrov pre procesné operácie. Vykonal sa stabilitné štúdie podľa smerníc ICH Q1A. Pre kvantifikáciu degradačných produktov resp. nečistôt sa aplikovali nami validované analytické metódy.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

A broad series of polymorphs, additional salts and hydrates were prepared from galantamine,

tamsolusine, imatinibe, sitagliptine, asoxime and edavarone under different conditions e.g. variation of a solvent, temperature, cooling rate, pH. It was found conditions for reproducible preparation of desired crystal form from technological point of view. X-ray powder diffractometry, scanning electron microscopy, Ft-IR spectroscopy, differential scanning calorimetry, Raman spectroscopy were used to investigate the physical characteristics of the crystals. HPLC analysis of different batches confirmed purity and stability of crystalline forms. HPLC methods were development and validated; also chiral HPLC was applied and compared with specific rotation measurements. Crystals with different habits (e.g. polyhedral-like and plate-like) of α -form Imatinibe mesylate were prepared from different organic solvents by varied methods. These methods provide Imatinibe mesylate in a non-needle shaped α crystalline form. The cocrystals of imatinibe mainly with nutraceuticals were prepared, higher stability was confirmed stability and DVS tests. The dissolution behavior, stability tests, sorption data, process parameters and compaction properties of various crystals of above mentioned drugs were also studied. The results showed that polymorphic modification had a great influence on the stability, solubility and mechanical properties of studied drugs crystals. For stability tests "in house" analytical methods were development and validated. It was found that using new crystallization protocol exceptionally pure form of asoxime was obtained. The results are incorporated to registration documentation of substance.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

ing. Miroslav Veverka, CSc.,
V Bratislave 20. 09. 2011

Štatutárny zástupca príjemcu

ing. Štefan Vodný, CSc.,
V Bratislave 20. 09. 2011

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu